

- [18] Yeom Y, et al., 1996 *Development* **122**: 881 - 894.
- [19] 庄孝德, 等, 1964, 发育分析, 译自“Analysis of Development, eds. Willier B. H. et al., 1956”, 科学出版社, pp321 - 412.
- [20] Brower V, 1999, *Nature Biotech*, **17**: 139 - 142.
- [21] Martin FP, et al., 2000, *J Cell Sci*, **113**: 5 - 10.
- [22] Doetschman T, et al., 1985, *JEEM* **87**: 27 - 45.
- [23] Wiles M, et al., 1991, *Development*, **111**: 259 - 267.
- [24] Chen U, et al., 1992, *Proc. Natl Acad Sci USA*, **89**: 2541 - 2545.
- [25] Nakano T, et al., 1994, *Science*, **265**: 1098 - 1101.
- [26] Pacacios R, et al., 1995, *Proc. Natl Sci USA*, **92**: 7530 - 7534.
- [27] 丛笑倩等, 1995, 实验生物学报, **28**(2): 173 - 189.
- [28] 丛笑倩等, 1996, 实验生物学报, **29**(3): 273 - 285.
- [29] 徐洁等, 1991, 实验生物学报, **24**(4): 353 - 367.
- [30] Bain G, et al., 1995, *Dev. Biol*, **168**: 342 - 357.
- [31] Struebing C, et al., 1995, *Mech Dev*, **53**: 275 - 287.
- [32] Dinsmore J, et al., 1996, *Cell Transplant*, **5**(2): 131 - 143.
- [33] Metzger JM, et al., 1995, *Circul Res*, **76**(5): 710 - 719.
- [34] Dani C, et al., 1997, *J Cell Science* **110**: 1279 - 1285.
- [35] Baker RK, et al., 1997, *Develop Biol*, **185**: 201 - 214.
- [36] Rathjen PD, et al., 1998, *Roprod Fertil Dev*, **10**: 31 - 47.

端粒、端粒酶分子生物学研究进展

王天叫 杨善民

(厦门大学抗癌中心 厦门 361005)

随着端粒、端粒酶研究工作的广泛开展, 人们已逐步认识到它们与衰老、癌症发生过程中的许多重要的生物学现象相关。因此端粒、端粒酶已成为生命科学研究的一个热点。本文总结了近年来有关端粒、端粒酶的结构和功能及端粒长度、端粒酶活性调节机制的研究进展。

一、端粒、端粒酶的结构和功能

1. 端粒酶的结构和功能

端粒酶的功能主要在于合成染色体端粒的重复序列, 以维持端粒长度的稳定性。端粒酶也能对断裂染色体原位形成端粒。端粒酶在正常细胞中是否还发挥其他功能, 目前还不清楚。端粒酶是一种核酸蛋白复合物, 其组分包括 RNA、蛋白亚基。

(1) RNA 许多物种的端粒酶 RNA 已被克隆, 如纤毛虫、酵母、人和鼠等。端粒酶 RNA 长度一般为 160 1300nt, 其一级结构同源性差, 但都包含有合成端粒重复序列的模板序列。端粒酶 RNA 不仅具有模板的功能, 同时

具有催化的功能(逆转录酶)^[1]。人端粒酶 RNA(hTR) 基因位于 3q26. 3^[2], 为单拷贝基因, 其 cDNA 及其下游序列共 962bp 已被测序。hTR 基因由 RNA 聚合酶 II 进行转录, 转录成熟产物约为 450nt。hTR 模板序列为 CUAAC-CCUAAC(46 - 56)^[3]。hTR 最小功能区位于 44 - 203nt, 其中在 170 - 179nt, 180 - 189nt, 190 - 199nt 间的突变均可使 hTR 完全失活, 提示这 30 个核苷酸区域对 hTR 活性是必须的, 并可能与端粒酶蛋白组分结合有关^[4]。端粒酶阴性的无限增殖化细胞株, 其端粒通过异化延长 (Alternative Lengthening of Telomere ALT), hTR 仍有表达, 亦无突变^[5]。

(2) 蛋白亚基 目前已分离端粒酶蛋白亚基有: p80、p95 (四膜虫)^[6], p123 (游仆虫)^[7], EST2p(酿酒酵母)^[8], TP1/TLP1(人, 鼠)^[9], hEST2p(人)^[10]。

1) p80^[6]: p80 为四膜虫端粒酶的一个蛋白亚基, 可特异与端粒酶 RNA 二级结构结合。p80 cDNA 已被克隆 (GenBank Accession Num-

ber U25841), 翻译产物含 719aa。p80 与其他蛋白没有广泛的同源性(TP1 例外), 但它含有锌结合模体(zinc-binding motif)CxxC(27)CxxC(残基 537-570), 与真核生物 RNA 聚合酶转录因子 TF II E 和 TF II S 相似。锌结合模体 CxxC(n)CxxC 可将单链模板(端粒酶 RNA)结合于活性位点而发挥作用。

2) p95^[6]: p95 为四膜虫端粒酶的另一个蛋白亚基, 可特异与端粒 DNA 引物结合。其 cDNA 也已被克隆(GenBank Accession Number U25642), 翻译产物含 872aa。p95 与其他蛋白没有广泛的同源性, 但它含有四个聚合酶活性位点(motif A, B, C, D), 表现出与 RNA 依赖的 RNA 聚合酶和 DNA 聚合酶 α 、 β 有有限的同源性。此外, p95 还有一个区域含有若干精氨酸二肽和一个 II 型氨酰 tRNA 合成酶模体 III(残基 258-267), 该区域可能为 RNA 和核苷酸结合模体。

3) TP1 (telomerase-associated protein 1)^[9]: 人和灰鼠端粒酶相关蛋白 TP1 基因 cDNA 全序列已被测定(GenBank Accession Number 人: U86136 灰鼠: U86137)。TP1 mRNA 在人和正常癌细胞中广泛表达, 其转录产物有 8kb 和 9.5kb 两种。其编码 TP1 蛋白含有 2627aa, N 端起始有 4 个 30aa 重复序列(R1-R4), 与芒果花黄病毒(onomis yellow mosaic tymovirus)有弱的同源性; N 端 1/3 区域内有三个域表现出与 p80 的同源性(其中域 2 同源性为 46%), 该同源区特异地与 hTR 结合, 并与端粒酶体内活性有关; TP1 含有 ATP/GTP 结合模体(对灰鼠而言, 从 1179 位氨基酸开始); C 端 1/3 处有 16 个 WD40 重复序列, 可形成一个或多个螺旋桨结构, 介导端粒酶之间或端粒酶与端粒结合蛋白的相互作用。

4) hEST2p^[10]: hEST2 定位于 5p15.33, 为单拷贝基因, 大约为 40kb, 其 cDNA 也已被克隆(GenBank Accession Number AF018167)。hEST2 mRNA 在大多数体细胞中不表达(胸腺、睾丸、肠例外), 但在原发肿瘤、癌细胞系中

却强表达。正常组织癌变过程中, 随肿瘤细胞的演进, hEST2 被激活表达。hEST2 的表达对于细胞无限增殖化和肿瘤细胞演进时端粒酶活性是必需的。肿瘤细胞被诱导分化时, hEST2 表达降低。hEST2 mRNA 转录产物有两种: 4.4kb、9.5kb(主要), 6kb(次要)。相应于 4030bp 可读框的翻译产物 hEST2p 含有 1132aa, 分子量为 127KD, 与 EST2p 和 p123 有广泛的同源性, 属于逆转录酶超家族的亚群^[13], 具有保守序列模体, 因此推测其为人端粒酶的催化亚基。hTR、TP1 都不能反映人端粒酶的活性。人端粒酶激活的限速步骤可能取决于 hEST2 基因的表达。虽然 hEST2 基因的表达与人端粒酶活性紧密相关, 但并不存在一个稳定、可预见的比例, 可能还有其他机制参与人端粒酶活性的调节。

端粒酶组分(RNA、蛋白亚基)如何相互作用以形成端粒酶的结构和构象, 目前对四膜虫端粒酶提出如下模型: 四膜虫端粒酶的结构类似于反转录酶模型, 由大小两亚基组成, 小亚基(p80)与端粒酶 RNA 结合形成模板-引物结合位点, 大亚基(p95)与端粒引物结合形成活性位点。

2. 端粒的结构和功能

端粒的功能主要在于维持染色体的稳定性, 参与核中的一系列活动, 如: 染色体定位, 转录抑制, 异染色质形成, 起细胞有丝分裂钟的作用等。

端粒由规则或不规则的双链重复序列和最末端的一条单链富含 G 的重复序列[对人而言为(TTAGGG)_n, 约为 5-20kb]及端粒结合蛋白组成。同一细胞中每一染色体端粒重复序列数目不是固定的(异源性), 但每种生物有其特征性的平均长度^[3]。

端粒结合蛋白分为两类: 端粒单链结合蛋白和端粒双链结合蛋白。前者在端粒末端提供帽状结构以稳定端粒; 后者可能直接参与端粒长度平衡的维持, 是端粒延伸的负调节因子。

(1) 端粒单链结合蛋白^[1] 端粒单链结

合蛋白的典型是自尖毛虫分离的 α/β 异二聚体蛋白,由41(α)和56(β)KD两亚基组成,与尖毛虫端粒末端单链序列以非共价键紧密结合。没有端粒DNA存在时, α 、 β 亚基以单体存在;当端粒DNA存在时,三者以1:1:1的比例形成DNA-蛋白复合物。 α 亚基通过疏水作用和碱基堆积作用与DNA结合, α 亚基DNA结合区的两个酪氨酸残基和一个组氨酸可特异与端粒DNA交联。 α/β 异二聚体以磷酸化的形式存在,类似帽子起稳定端粒的作用。体外研究表明: β 蛋白的磷酸化受细胞周期的调节。

(2) 端粒双链结合蛋白

1) Rap1p (Repressor activator protein)^[1]

自酿酒酵母分离的Rap1p为92KD的蛋白,有专一的功能区。N端对其功能并不必需。中间区域包含Myb型DNA结合模体,与酵母端粒序列ACACCCACACACC结合(1个Rap1p结合位点/18bp酵母端粒序列)。C端参与转录激活、转录灭活及与其他蛋白的相互作用。C端通过与其他蛋白的相互作用限制端粒的延伸,这些蛋白有Rif1、Rif2(Rap1 interaction factors)和参与构建染色体转录静止区的蛋白,如Sir3p和Sir4p。

2) Taz1p^[11] Tap1p为粟酒裂殖酵母的端粒结合蛋白,分子量为74.6KD,含663aa。Taz1p为酸性蛋白,其C端(556-612)有一个57aa的区域,与hTRF的Myb型DNA结合模体同源。Taz1p已被测序(EMBL database, Accession Number Y09406)。Taz1p是端粒长度的负调节因子,同时抑制端粒临近基因的表达。它对细胞正常减数分裂和孢子形成是必需的。Taz1p与端粒DNA直接结合,其多种功能可能是通过调节端粒DNA构象及端粒DNA与其他蛋白的结合性能,或Taz1p将其他蛋白结合到端粒上而发挥作用。

3) hTRF (telomeric repeat binding factor)^[12,13] hTRF为人端粒主要蛋白成分,分子量为60KD。hTRF cDNA已被克隆(GenBank Accession Number U40705),全长

2684bp,其转录产物mRNA有1.8kb & 3.0kb两种。hTRF可读框5'端起始为AACATG-G(ATG为起始密码子),3' polyA上游18bp处有一个AATAAA附加信号。该cDNA体外转录和翻译产物为60KD蛋白,体内翻译产物含439aa(~50KD)。这可能是由于体内修饰或分离hTR过程中蛋白发生改变(如水解、脱磷酸作用等)所造成的。hTRF有两个功能区:(1)N端酸性域(氨基酸残基:20-71);富含精氨酸和谷氨酸。该区域52个氨基酸中44%为酸性氨基酸,计算的等电点pI=3.0。该区域介导转录调节中蛋白-蛋白相互作用。某些参与染色体功能的蛋白,如着丝粒蛋白,也有此结构。(2)核原浆蛋白型核定位信号(残基:337-356):350位氨基酸残基两侧有两个核定位信号。(3)C端Myb型DNA结合模体重复序列(Myb-type DNA-binding repeat):Myb型DNA结合模体为含有三个高度保守的色氨酸残基的50肽,形成螺旋-转折-螺旋结构。hTRF与哺乳类Myb蛋白DNA结合模体第二、第三重复序列相似。该区域为hTRF与染色体DNA的结合位点^[12]。hTRF为端粒延伸的抑制因子,参与负反馈调节。hTRF并不影响端粒酶的表达,它可能通过抑制端粒酶在端粒末端上的行为而发挥作用^[13]。

二、端粒长度、端粒酶活性调节机制

端粒长度的维持包括竞争因子之间的精确平衡。端粒长度的动态平衡包括以下一些基本因素:(1)端粒的缩短,主要是由于DNA的不完全复制、端粒的加工和端粒的重组引起的。(2)端粒的稳定,主要是由端粒结合蛋白(TBPs)、端粒染色质结构来维持。(3)端粒的延伸,包括端粒酶进行富含G链重复序列的合成和常规DNA聚合酶进行C链的合成、端粒的重组^[1]。无限增殖化细胞端粒长度维持机制包括:(1)端粒酶阳性途径(telomerase-positive pathway),这类细胞端粒酶呈阳性,端粒短。(2)端粒酶阴性途径(telomerase-negative

pathway),这类细胞端粒酶呈阴性,端粒长且具异源性。端粒酶调节机制也存在多种调节途径。

1. 低等生物

根据对低等生物四膜虫、酵母等的研究,目前提出了端粒长度调节机制的三个模型^[1]。

(1) 限制因子模型 端粒双链结合蛋白结合于端粒上,保护端粒免受降解。复制时,端粒酶延伸富含 GT 的单链,常规 DNA 聚合酶进行富含 CA 单链的合成。端粒酶活性不受调节。最终加到端粒末端重复序列的数目取决于可获得的端粒双链结合蛋白(ds-TBPs)的数目。结合/游离 ds-TBPs 比例的平衡维持端粒长度的稳定。稳定的端粒其末端由端粒单链结合蛋白(ss-TBPs)结合而起保护作用。

(2) 端粒酶活性调节模型 ds-TBPs 结合于端粒上,它们可结合一些因子以限制端粒延伸。ds-TBPs 或其附属因子可直接限制每次复制时端粒酶所能合成端粒重复序列的数目。稳定的端粒其末端由 ss TBP 结合而得到保护作用。

(3) 端粒加工模型 端粒酶活性不受调节,端粒结合蛋白结合加工因子以限制端粒长度。加工因子可以切除端粒重复序列。

目前资料表明:模型 2)、模型 3)可能更符合实际。但也可能存在其他调节模型。

2. 高等生物

高等生物体细胞随细胞的分裂、复制,端粒逐渐丢失而缩短。当端粒缩短到一定程度,细胞就衰老而死亡。某些细胞能克服衰老的限制而无限增殖化,其端粒长度维持恒定,就发展成癌细胞。

I. 端粒酶阳性途径

(1) 体外研究

1) 基因转染 HPV16DNA 转染人子宫外颈和内颈建立无限增殖化细胞系 NCC16、NCE16^[14],HPV16&HPV18 分别转染人包皮角质原代细胞使其无限增殖化,HPV 使人支气管表皮细胞无限增殖化过程中,端粒酶都得到

激活。HPV16DNA 转化的无限增殖化细胞表达 E6、E7 抗原^[14],两者能与 pRB 结合,促进泛素(ubiquitin)蛋白溶解系统降解 P53,导致端粒酶激活而使细胞无限增殖化^[15]。

用含有突变 P53(mtP53)基因(突变位点 143,175,248,273)的表达载体转化或重组逆转录病毒感染正常人乳腺上皮细胞,某些表达 mtP53 的乳腺上皮细胞生存期延长,其中一个克隆[mtP53 的突变位点 273(his)]在生长停滞(危机期)一段时期后无限增殖化,端粒酶被激活^[16]。

P21 是 P53 的效应因子。将 p21 基因转化 p53 失活的 HeLa 细胞,结果 HeLa 细胞生长缓慢,端粒酶活性显著降低,细胞阻滞于 G₁ 期^[17]。

(2) 调节因子、细胞信号传递系统 Bcl-2:人癌细胞中 Bcl-2 的过分表达经常伴随着端粒酶活性的提高。当移去 IL-2(8hr)时,CTLL-8(一种 IL-2 依赖的细胞毒 T-细胞系)的 Bcl-2 表达降低,伴随端粒酶活性受到抑制,多数细胞进入 G₀/G₁ 期,而无凋亡发生。重新加入 IL-2 时,Bcl-2 表达提高,伴随端粒酶活性增强。这表明端粒酶活性调节与 Bcl-2 表达紧密相关^[18]。

鸟嘌呤四聚体结构(G-quartet)稳定剂:由于端粒富含鸟嘌呤,容易形成鸟嘌呤四聚体结构(四个端粒末端重复序列折叠形成正方形平面结构)。G-quartet 可通过直接抑制端粒酶与长端粒序列的结合或改变端粒引物与端粒酶的结合速率,从而抑制端粒酶进行端粒序列的合成,导致端粒的缩短。具有稳定 G-quartet 的物质都有抑制端粒酶的作用,如 K⁺^[19],2,6-二酰胺蒽醌(2,6-diamidoanthraquinone, compound 1),羰花青(carbocyanine)^[20],顺铂(cisplatin)^[21]。

端粒结合蛋白(TBPs):端粒双链结合蛋白 Rap1p、TRF、Tazlp 都有抑制端粒延伸的作用,并认为这可能与抑制端粒酶活性有关。

蛋白磷酸化(PP2A/PK):蛋白磷酸化能可

逆地调节着端粒酶活性。人乳癌细胞核中端粒酶提取物与蛋白磷酸酯酶 2A(PP2A)温育,可使端粒酶失活,而细胞质中端粒酶活性不受影响。蛋白磷酸酯酶 1 & 2B 对端粒酶活性没有影响。PP2A 对端粒酶活性的抑制作用具有浓度和时间依赖性,其抑制作用可被蛋白磷酸酯酶抑制剂 okadaic acid 及内源性蛋白激酶(ATP 存在下)所解除。培养的人乳癌 PMC42 细胞端粒酶活性可被 okadaic acid 所激活,这与 PP2A 在完整细胞中发挥端粒酶活性调节作用是一致的^[22]。

信号传递系统: BALB/C 鼠的脾 T 细胞当用 0.03ng/ml anti-CD3mAb 处理时,需有外源的 IL-2 协同作用才能激活端粒酶。而成年鼠胸腺细胞用 anti-CD3 mAb 处理时,必须有 IL-2、IL-4、IL-7、IL-15 存在下,其端粒酶活性才能被激活。这提示 T 细胞存在着细胞因子受体介导的端粒酶激活通路^[23]。正常人 T 细胞端粒酶活性受到 T 细胞特异的 TCR/CD3 与 CD28 信号传递途径和 IL-2 信号传递途径的调节^[24]。

(3) 细胞周期 Holt 等^[25]研究表明:在分裂、无限增殖化细胞整个细胞周期中端粒酶都处于活跃状态, G₁、S、G₂/M 期端粒酶水平相近;当细胞脱离细胞周期时,端粒酶活性受到抑制。此外,正常人 T 细胞受到刺激进入细胞周期时,其端粒酶在 G₁ 期被激活^[24]。但 Zhu 等^[26]认为端粒酶活性与细胞周期进程直接相关(G₁ 期端粒酶活性较低, S 期最高, G₂/M 期基本无活性),并符合端粒在晚 S 期复制的理论。

对 106 例乳癌中端粒酶活性水平与细胞周期调节蛋白缺陷之间关系的研究表明: cyclinD1 和/或 cyclinE 的过分表达而 pRB 正常是端粒酶高活性乳癌的典型特征。p16(INK4)表达少与端粒酶活性无密切关系,但 p16 低表达并有 cyclinD1 或 cyclinE 过分表达的乳癌表现出高的端粒酶活性。因而作用者认为端粒酶的激活优先发生于有周期调节蛋白缺陷的乳癌中,端

粒酶活性可能依赖于这些特定的细胞周期调节蛋白的异常^[27]。

(2) 体内研究

1) 雄性激素 正常大鼠前列腺和精囊无端粒酶活性。通过去势使前列腺和精囊腺体退化,残存细胞增生,则端粒酶活性出现;通过睾酮诱导腺体再生,则端粒酶活性消失。这说明睾酮可能参与前列腺和精囊的端粒酶活性调节,它提供一个端粒酶活性调节的体内模型^[28]。

2) 子宫内膜端粒酶活性与月经周期

正常子宫内膜表达端粒酶活性,且随月经周期进程发生显著变化。95%增殖期子宫内膜端粒酶阳性(其中 52%端粒酶活性很高),增殖晚期端粒酶活性最高,与子宫内膜癌相当。42%分泌期或月经期子宫内膜端粒酶呈阳性,但活性较低。56%绝经后妇女萎缩的子宫内膜端粒酶呈阳性,但活性也较低。端粒酶活性与子宫内膜细胞增殖活动紧密相关,这提示端粒酶是一个与细胞生长有关的受调节的酶,雌激素可能参与其调节^[29]。

II. 端粒酶阴性途径

通过 SV40、HPV、CMV、腺病毒、化学致癌物诱发或自发产生的体外无限增殖化细胞株中,有 1/3-1/4 呈端粒酶阴性,而其端粒异常长且具异源性。这些细胞端粒长度维持机制称为端粒的异化延长(ALT),它们可能通过不对等重组来维持端粒长度。ALT 细胞也可能具有端粒酶活性,但其蛋白亚基发生突变,导致端粒酶活性失调,产生异常长的端粒。但在应用 TRAP 法进行端粒酶活性检测时,突变的端粒酶不能识别人工合成的底物(TS),使检测结果呈现阴性^[5,30]。

由于肿瘤的异质性,即使是端粒酶阳性的肿瘤组织,可能也同时包含端粒酶阳性和端粒酶阴性的肿瘤细胞,同时通过上述两条途径发挥作用。

三、存在问题 and 展望

1. 目前对人端粒、端粒酶结构了解仍甚

少。今后将着重开展端粒、端粒酶新组分的分离,研究端粒酶各组分及其全酶的三维构象与端粒酶活性的关系,端粒酶与端粒(尤其是端粒结合蛋白)的作用方式。对端粒、端粒酶结构的深入了解将为肿瘤的抗端粒、端粒酶治疗和人类的抗衰老提供新的靶位点。

2. 端粒长度调节机制有端粒酶阳性途径和端粒酶阴性途径。癌细胞诱导分化和诱导细胞进入静止期(G_0)过程中端粒酶活性的降低,胚胎发育、生殖细胞和干细胞分化过程中端粒酶活性的下调表达,细胞无限增殖化和癌变(环境因素、致癌物、病毒感染、基因转染)过程中端粒酶的激活,端粒酶阴性的无限增殖化细胞株,以及某些正常生理现象,如端粒酶活性随月经周期而改变等为端粒酶活性调节机制、端粒长度维持机制的研究提供有用的模型。虽然不同模型其调节机理可能不同,但它们可能存在共同的中介调节因子。利用差异显示等分子生物学技术克隆这些调节因子,就有可能应用基因疗法控制癌症和延缓人类的衰老。

3. 现有端粒酶研究方法大多是端粒酶在体外对人工合成的引物进行端粒重复序列的延伸,然后再对延伸产物进行 PCR 扩增,形成 DNA 梯状带以显示端粒酶的活性。但这种方法并不能反映细胞内端粒酶在染色质 3' 端原位进行端粒序列合成的方式。因此,有待发展一种显示端粒酶在染色质 3' 端进行端粒序列合成的原位显示方法。另外,也亟待发展一种简易的端粒长度测量方法以便于临床监测。

参 考 文 献

- [1] Greider C. W. , 1996, *Annu. Rev. Biochem.* , **65**: 337-365.
- [2] Soder A. I. , et al. , 1997, *Oncogene* , **14**(9): 1013-1021.
- [3] Feng J, et al. , 1995, *Science* , **269**: 1236-1241.
- [4] Autexier C, et al. , 1996, *EMBO J.* , **15**(21): 5928-5935.
- [5] Bryan T. M. , et al. , 1997, *Human Mol. Genet.* , **6**(6): 921-926.
- [6] Collins K, et al. , 1995, *Cell* , **81**: 677-686.
- [7] Linger J, et al. , 1997, *Science* , **276**: 561-567.
- [8] Counter C. M. , et al. , 1997, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* , **94**: 9202-9207.
- [9] Harrington L, et al. , 1997, *Science* , **275**: 973-977.
- [10] Meyerson M, et al. , 1997, *Cell* , **90**: 785-795.
- [11] Cooper J. P. , et al. , 1997, *Nature* , **385**: 744-747.
- [12] Chong L, et al. , 1995, *Science* , **270**: 1663-1667.
- [13] Steensel B. V. , et al. , 1997, *Nature* , **385**: 740-743.
- [14] Ohta Y, et al. , 1997, *Japn. J. Cancer Res.* , **88**(7): 644-651.
- [15] Vaziri H and S Benchimol, 1996, *Exper. Geronto.* , **31**: 295-301.
- [16] Gollahon L. S. and J. W. Shay, 1996, *Oncogene* , **12**(4): 715-725.
- [17] Yokoyama Y, et al. , 1997, *Cancer Lett.* , **116**(2): 233-239.
- [18] Mandal M and R Kumar, 1997, *J. Biol. Chem.* , **272**(22): 14183-14187.
- [19] Zahler A. M. , et al. , 1991, *Nature* , **350**: 718-720.
- [20] Sun D, et al. , 1997, *J. Med. Chem.* , **40**: 2113-2116.
- [21] Burger A. M. , et al. , 1997, *Eur. J. Cancer* , **33**(4): 638-644.
- [22] Li H, et al. , 1997, *J. Biol. Chem.* , **272**(27): 16729-16732.
- [23] Ogoshi M, et al. , 1997, *J. Immunol.* , **158**(2): 622-628.
- [24] Buchkovich K. J. and C. W. Greider, 1996, *Mol. Biol. Cell* , **7**: 1443-1454.
- [25] Holt S. E. , et al. , 1996, *Mol. Cell Biol.* , **16**(6): 2932-2939.
- [26] Zhu X. L. , et al. , 1996, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* , **93**(12): 6091-6095.
- [27] Landberg G, et al. , 1997, *Cancer Res.* , **57**(3): 549-554.
- [28] Meeker A. K. , et al. , 1996, *Endocrinol.* , **137**(12): 5743-5746.
- [29] Kyo S, et al. , 1997, *Cancer Res.* , **57**(4): 610-614.
- [30] Bryan T. M. , et al. , 1995, *EMBO J.* , **14**(17): 4240-4248.